

# **Perinatális Biobank és biomarker kutatások terhességi kórképekben**

**Than Nándor Gábor  
Reprodukció Rendszerbiológiája Kutatócsoport  
MTA TTK Enzimológiai Intézet**

**A MAGYAR TUDOMÁNY ÜNNEPE – HATÁRTALAN TUDOMÁNY  
Biomarker kutatások és biobank  
a személyre szabott orvoslás szolgálatában  
2018. november 6.**

# Előadás témái

A stylized illustration of a woman in a red robe holding a baby, set against a background of swirling yellow and orange waves and a dark blue sky with stars. The woman is on the left, looking towards the right. The waves are large and flowing, filling the lower and right portions of the image. The sky is dark blue with several bright stars.

**1) Terhességi kórképek**

**2) Perinatális Biobank**

**3) Biomarker kutatásaink**

# I. Terhességi kórképek

**TODAY**

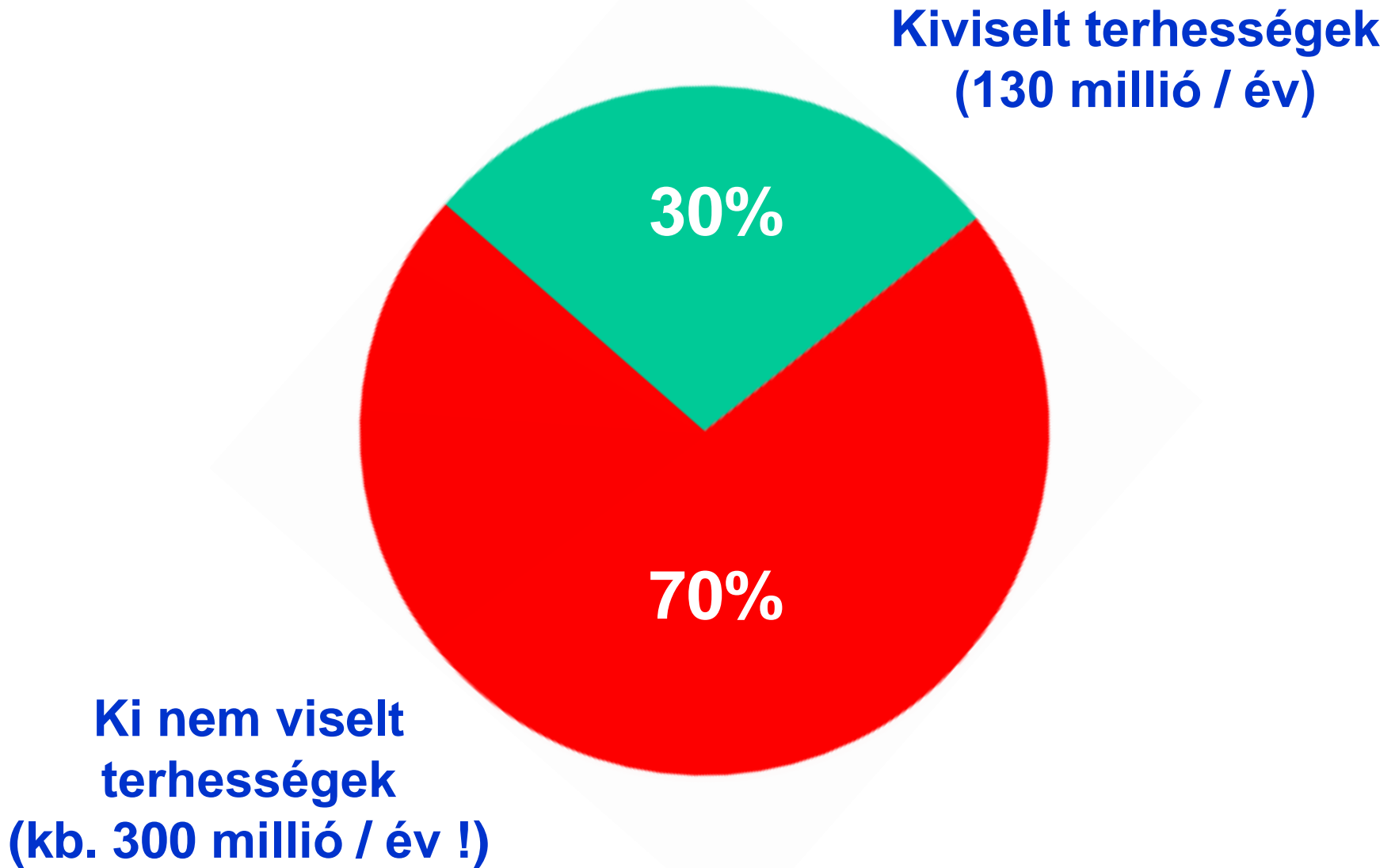
more than

**350,000**

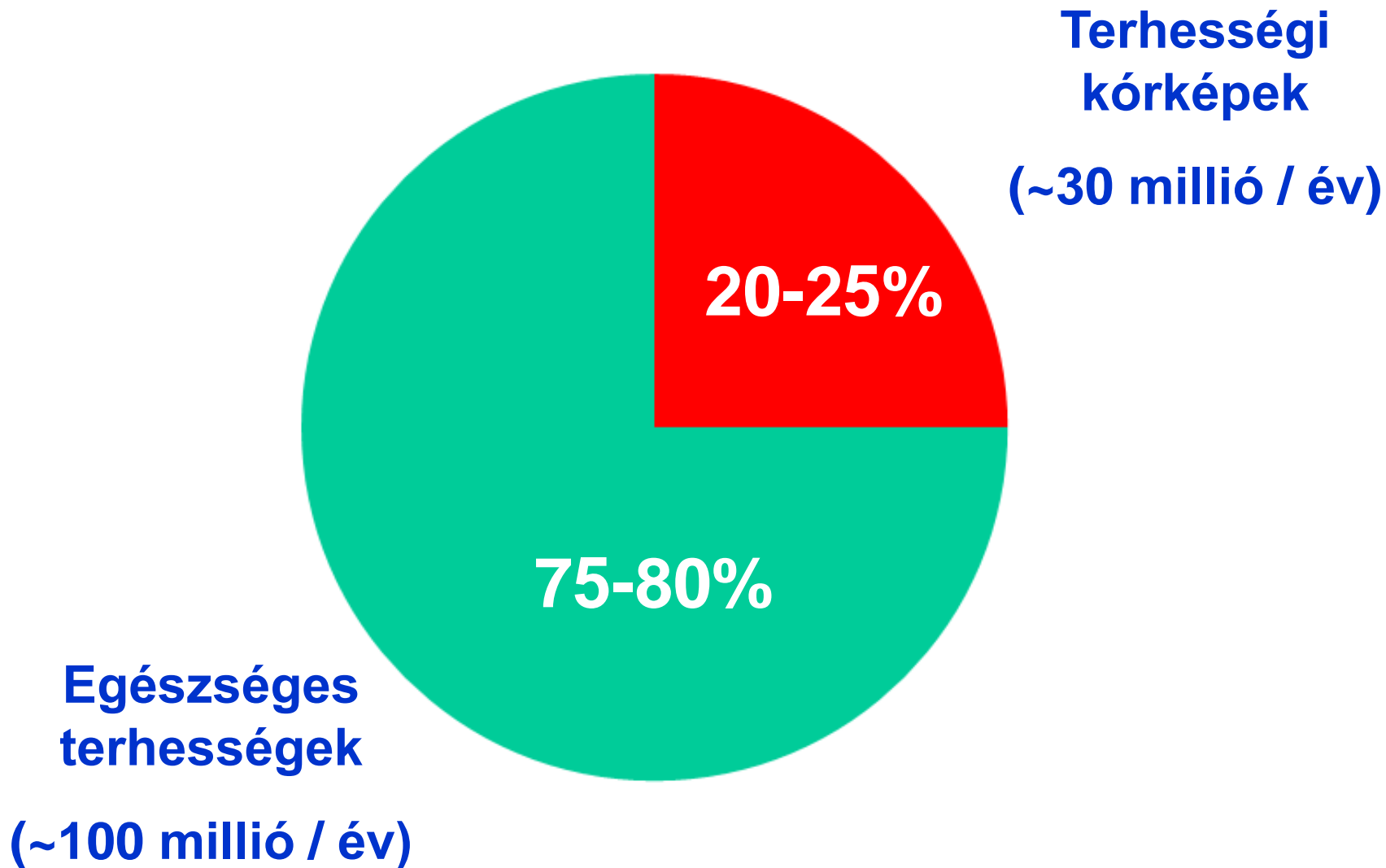
**BABIES**

will set foot on the planet

# Terhességek 50-70%-a megszakad



# Kiviselt terhességek 20-25%-a kóros



# Sorozatgyilkos kórképek (pl. praeeclampsia)



- **Terhességek 5-8%-a érintett (10 millió eset évente)**
- **76.000 anyai halál / 500.000 perinatális halál**
- **7 milliárd USD kezelési költség USA-ban évente**

von Dadelszen P et al. Hypertens. Pregnancy, 2003, 22, 143.

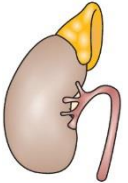
ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. 2002. Obstet Gynecol. 2002, 99, 159.

National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 2000, 183, S1

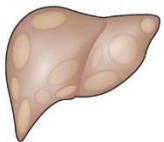
# Két vagy több beteg !!!



**Görcsök**  
**Agyvérzés**

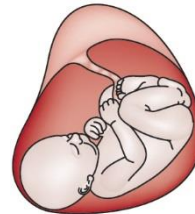
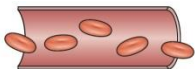


**Veseelégtelenség**



**Májelégtelenség**

**Véralvadási zavarok**



**Éretlenség**  
**Alacsony testsúly**  
**Retardáció**



**Agyvérzés**



**Tüdő éretlenség**  
**Légzési problémák**

von Dadelszen P et al. Hypertens. Pregnancy, 2003, 22, 143.

ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. 2002. Obstet Gynecol. 2002, 99, 159.

National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 2000, 183, S1

# Súlyos következmények



von Dadelszen P et al. Hypertens. Pregnancy, 2003, 22, 143.

ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. 2002. Obstet Gynecol. 2002, 99, 159.

National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 2000, 183, S1



# Legfőbb problémák

- **Nincs korai diagnózis**



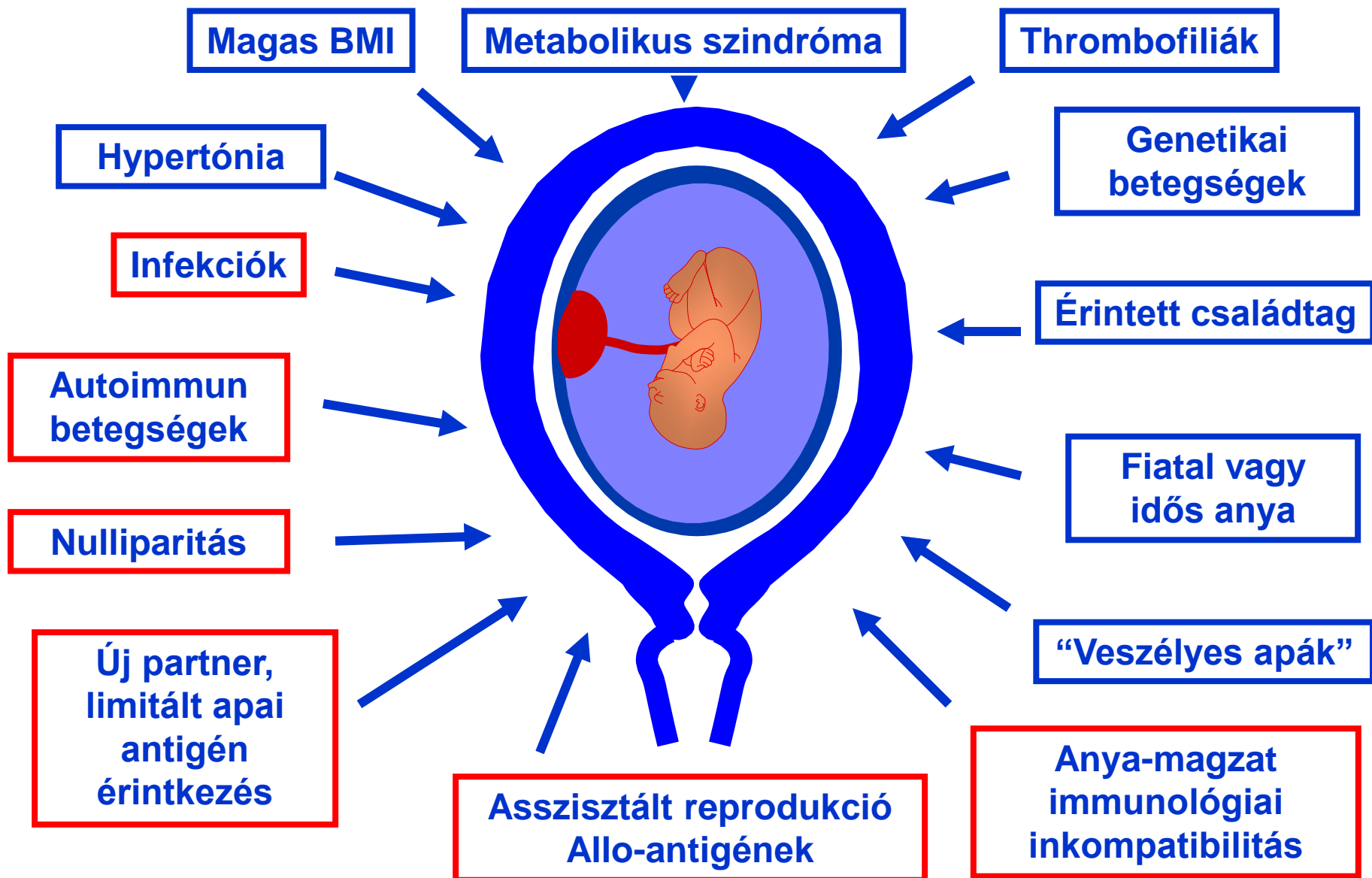
- **Nincs oki terápia**



# Mi állhat a háttérben ?



# 1) Összetett etiológia



**Praeclampsia**

## 2) Koraterhességi kezdet

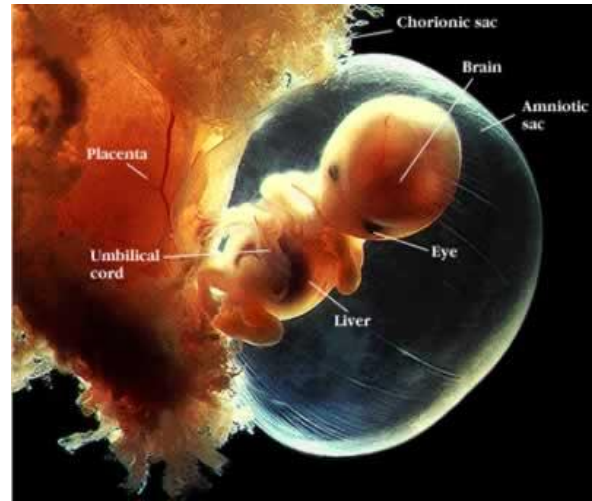


**Kialakulás**

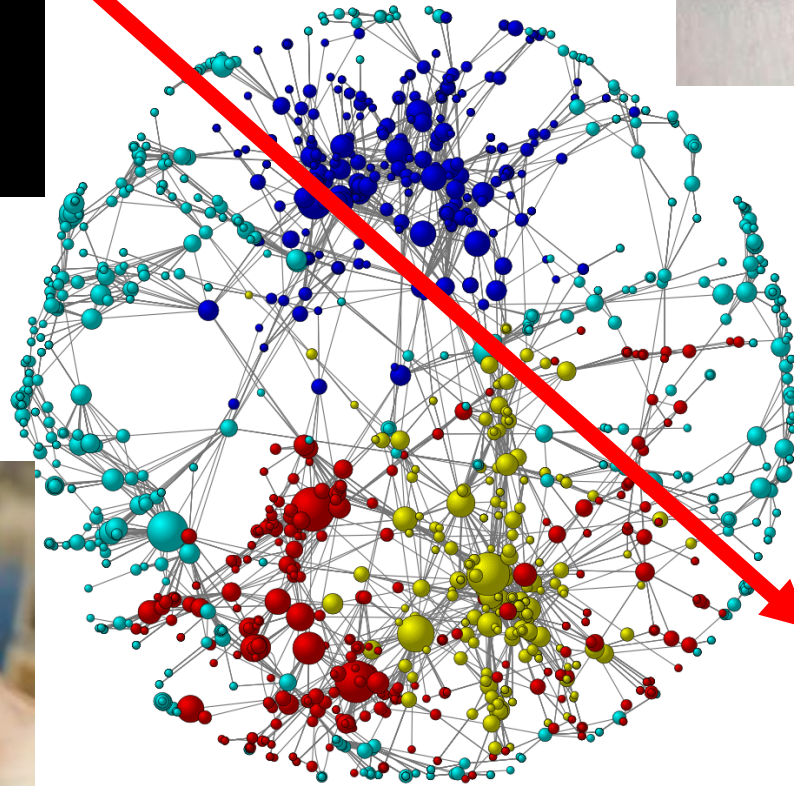
**Pre-klinikai fázis**

**Klinikai fázis (Diagnózis)**

# 3) Összetett kórfolyamatok



**Vetélés**

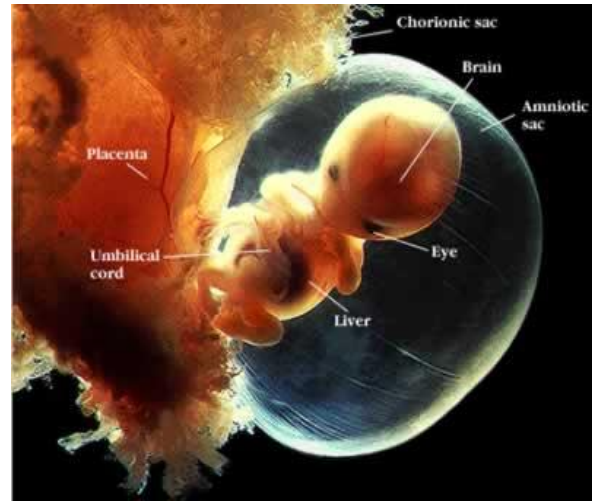


**Koraszülés**

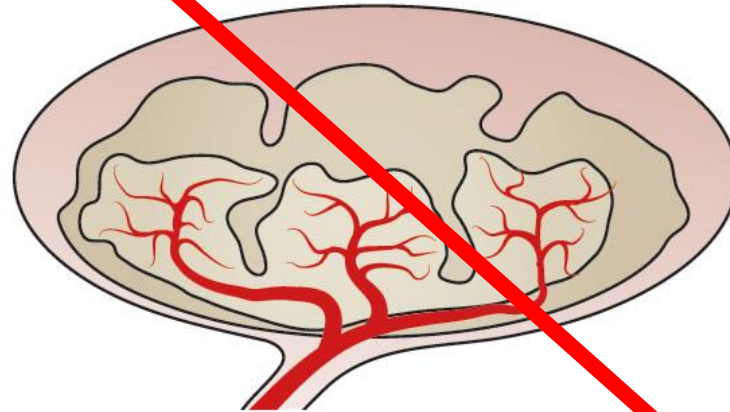


**Magzati elhalás**

# 4) Méhlepény betegségei



**Vetélés**



**Méhlepény**

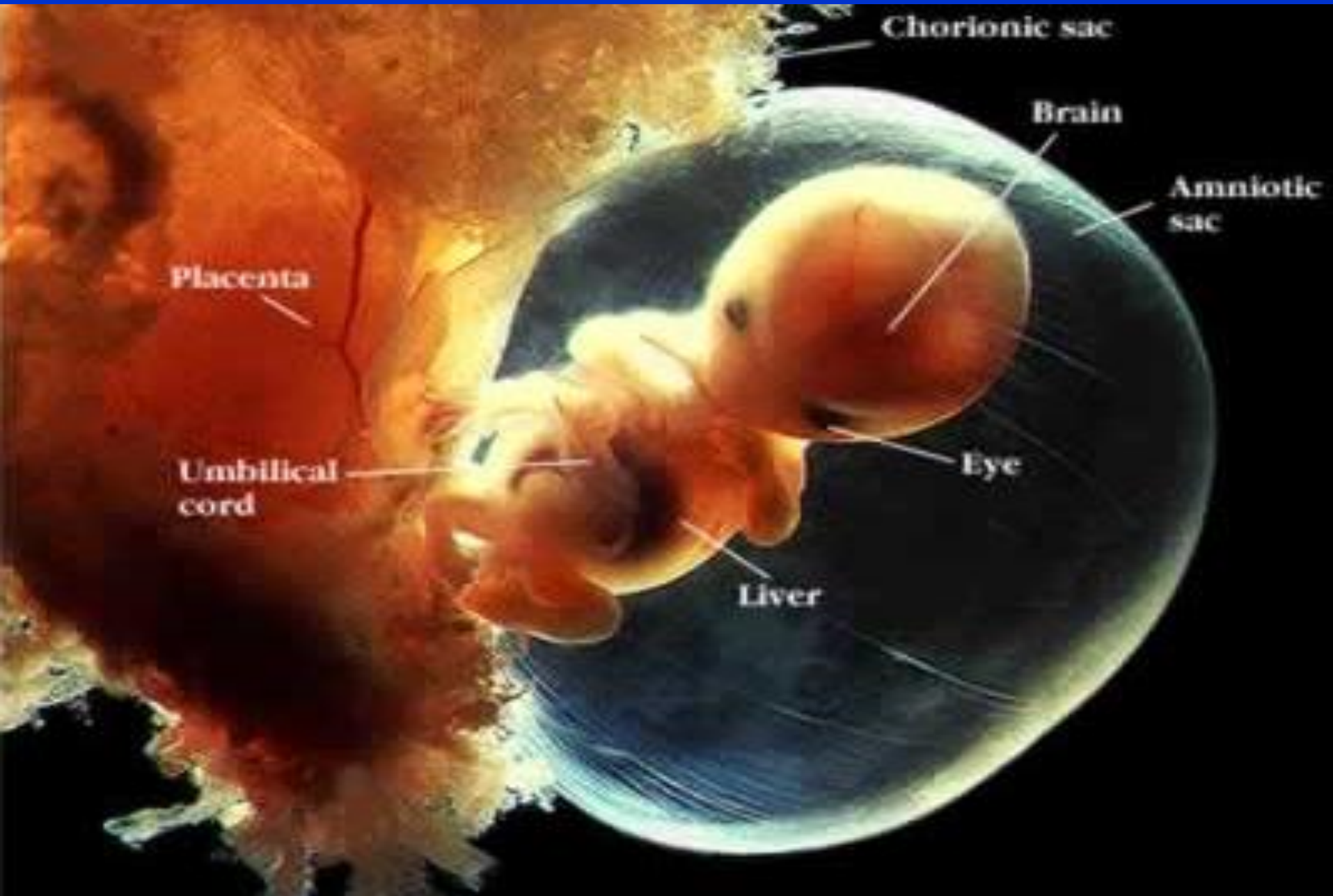


**Koraszülés**

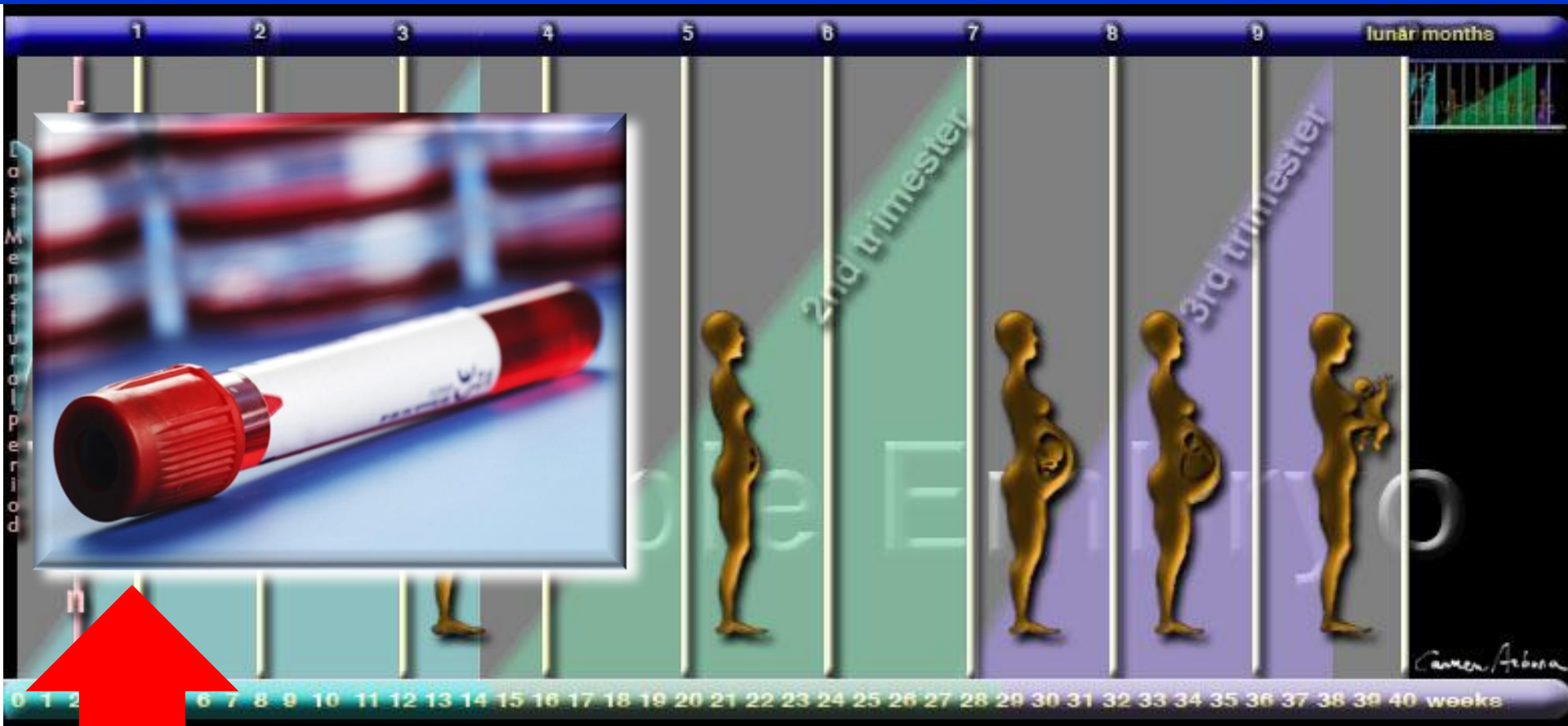


**Magzati elhalás**

# Kutatási megközelítések



# 1) Vizsgálatok koraterhességben



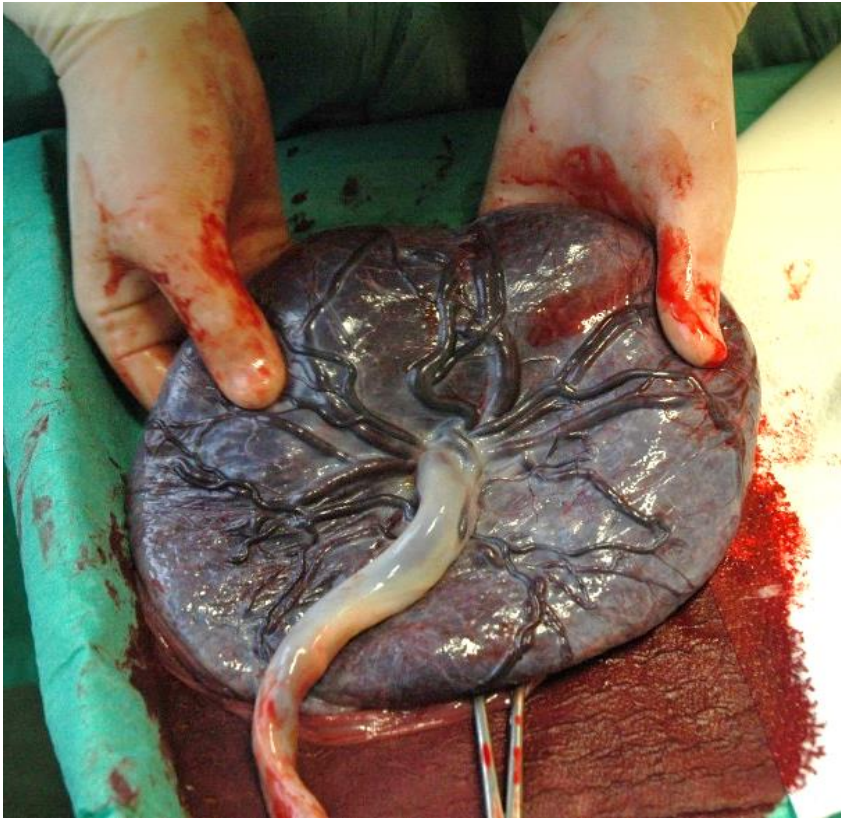
**Kialakulás**

**Pre-klinikai fázis**

**Klinikai fázis (Diagnózis)**



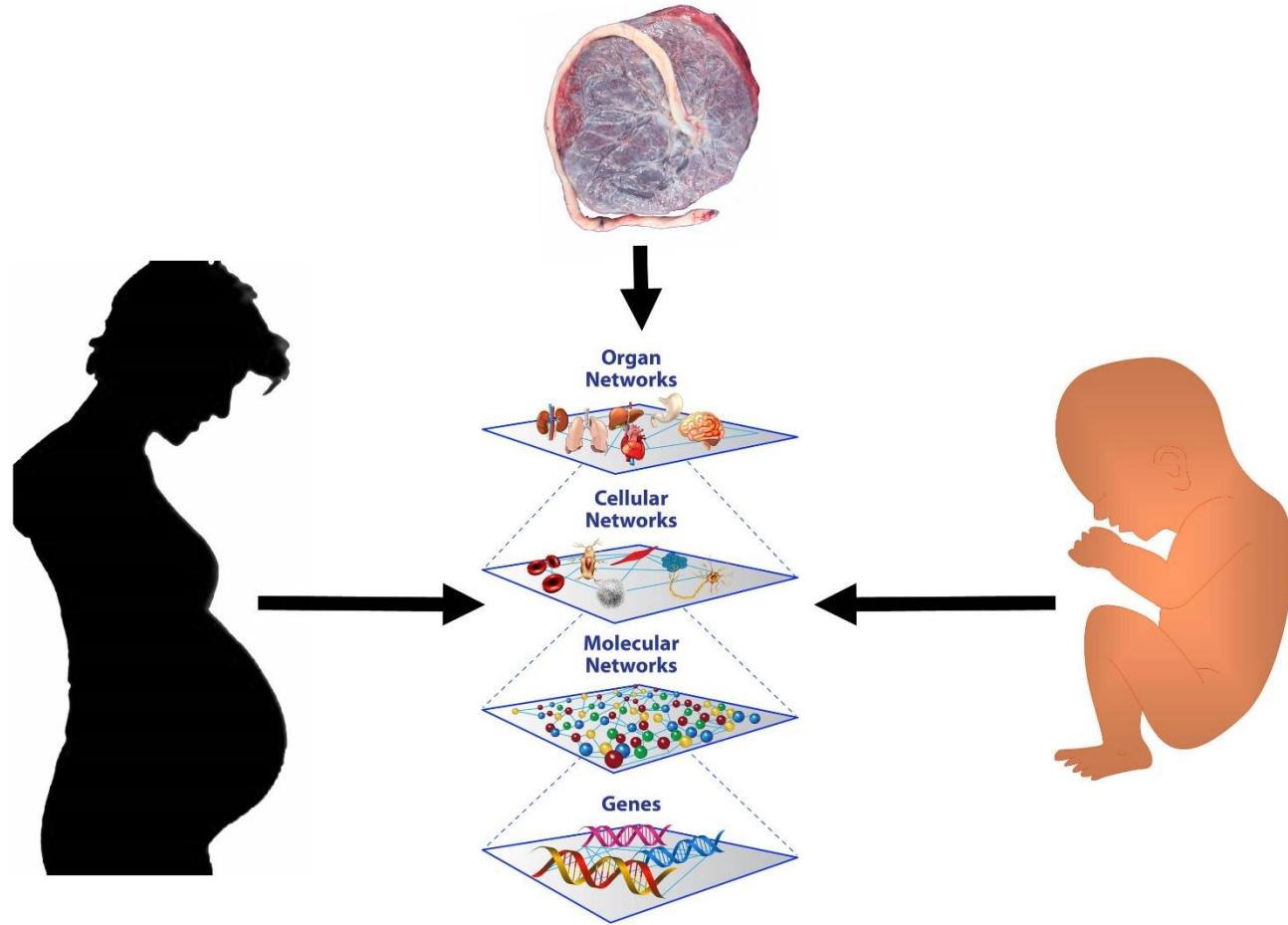
## 2) Placenta vizsgálata: az intrauterin élet naplója



# 3) Rendszerbiológiai megközelítés



**Anya, magzat  
és placenta  
együttes vizsgálata**



**Terhességi kórképek többszintű vizsgálatai**

# Személyre szabott orvoslás



**Korai non-invazív diagnosztika**



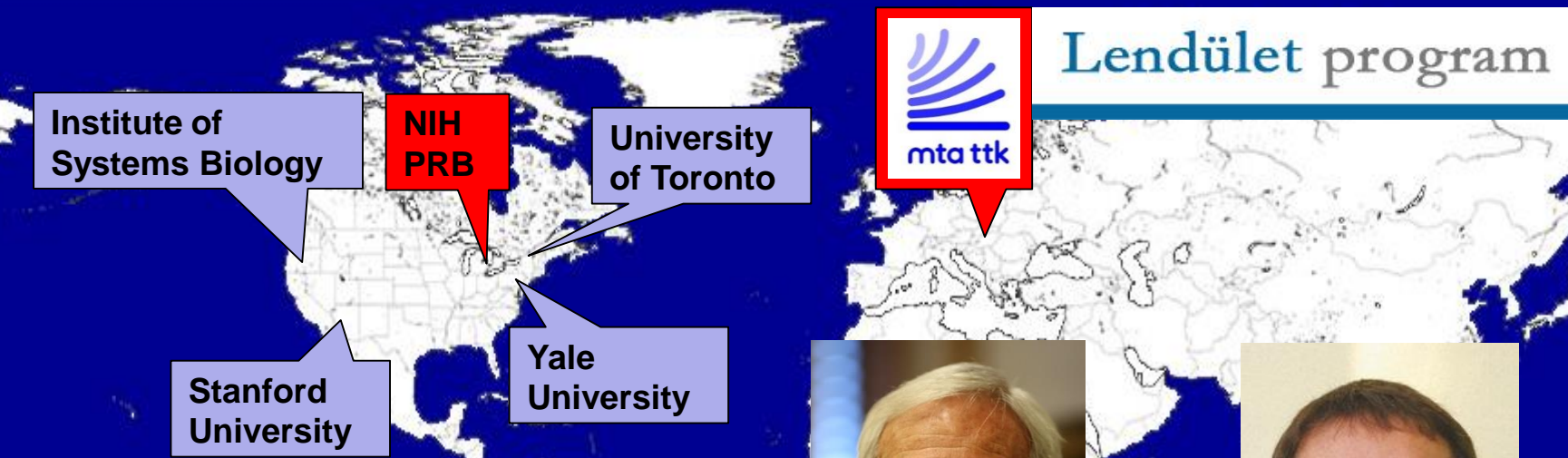
**Személyre szabott terápia  
és prevenció**



## II. Perinatális Biobank



# Reproduktív rendszerbiológiai kutatócsoportok



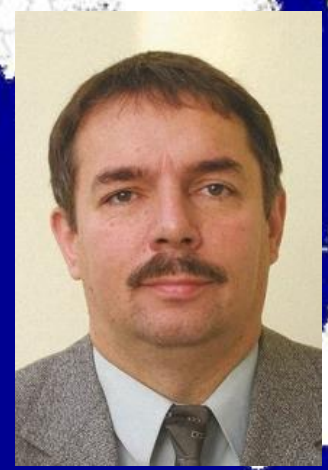
Lendület program



Prof. Dr. Roberto Romero

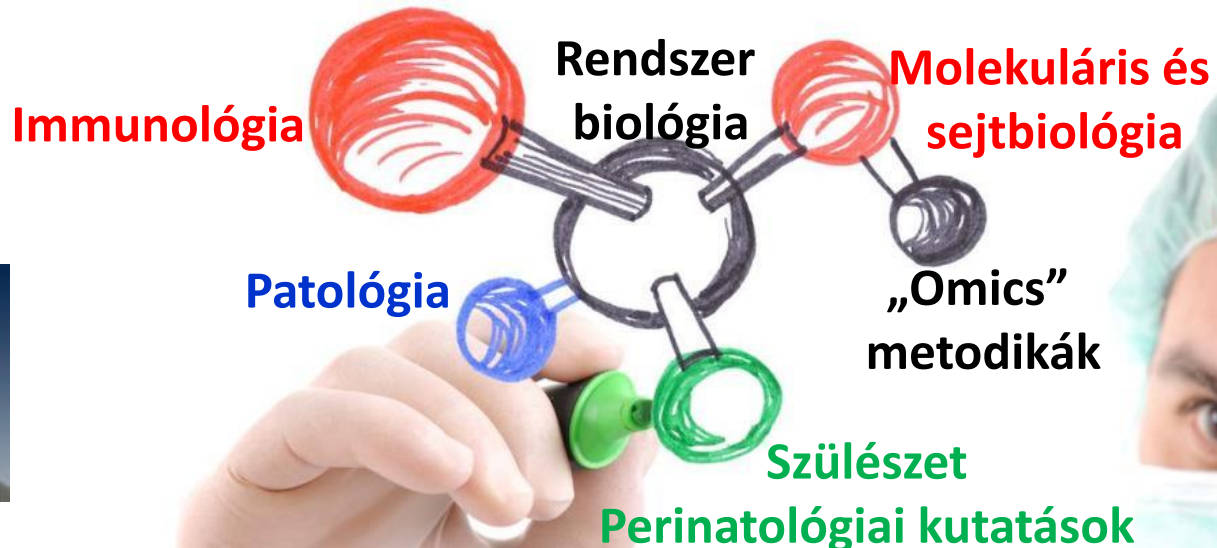
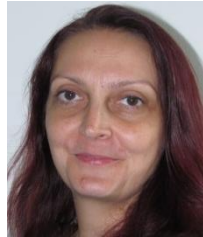


Prof. Dr. Závodszy Péter

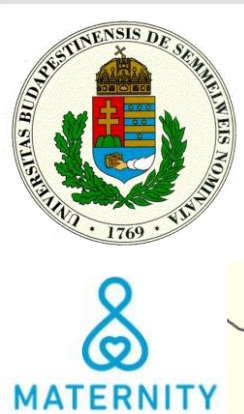


Prof. Dr. Buday László

# Multidiszciplináris munkacsoport felállítása



# Hazai klinikai kollaborációk beindítása

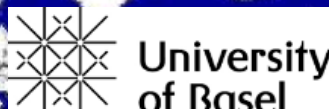


Prof. Dr. Papp Zoltán



# Nemzetközi kollaborációk beindítása

Lendület program



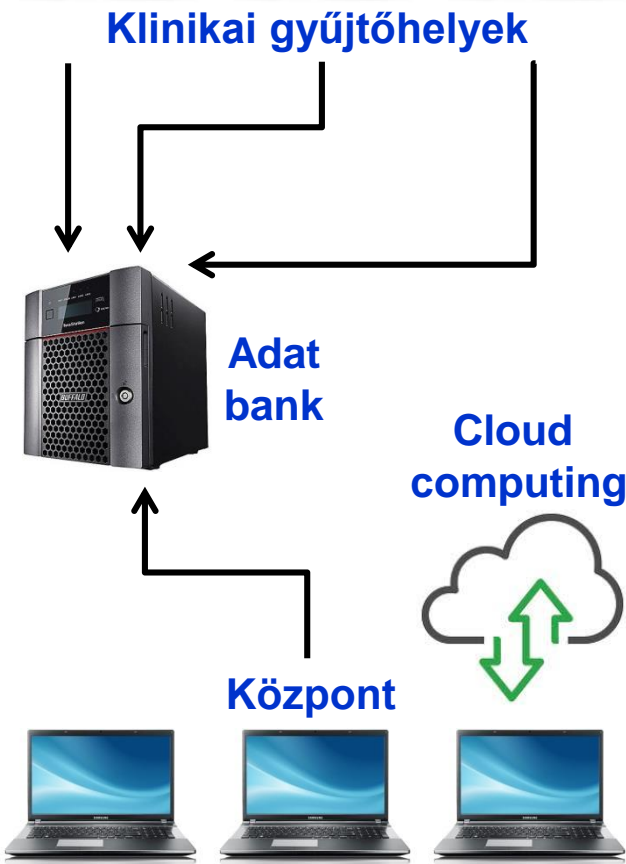


# Kutatási infrastruktúra megteremtése

**Perinatális Biobank**  
Anyai vér- és méhlepény  
minták tárolása



**Placenta Laboratórium**  
Unikális O<sub>2</sub> / CO<sub>2</sub>  
kontroller rendszer  
hypoxia-ischemia modellhez



**Bioinformatika**  
Szerver- és  
laptophálózat

# Perinatális Biobankok

- **Lassan növekvő számban**
- **USA**
- **Kanada**
  
- **UK**
- **Norvégia**
- **Svédország**
- **Finnország**
- **Dánia**
- **Hollandia**
- **Németország**
- **Írország**
  
- **Dél-Afrika**

# Perinatális Biobank

Lendület program



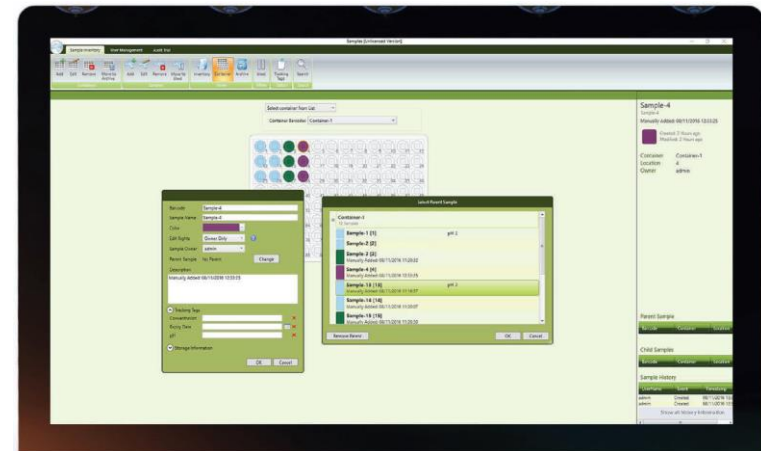
**MTA Önrész**  
**MTA Felkészülés**  
**MTA Infrastruktúra**

- Pályázati támogatások:
- ÁNTSZ biobanki engedély
- Anyai vér- és méhlepény minták
- Tárolás:
  - Szobahőn
  - -80°C-on
  - Folyékony N<sub>2</sub>-ben
- Jelenlegi hűtőkapacitás:  
7.500 betegtől  
200.000 minta



# Perinatális Biobank

- Nemzetközi és ipari biobank standardok
- Folyamatos helység- és hűtő hőmérséklet monitorozás
- Mélyhűtők CO<sub>2</sub> backuppal és hőmérséklet riasztóval
- Szünetmentes tápellátás
- Elektronizált, kódrendszeres mintanyilvántartó rendszer



# III. Biomarker kutatásaink



# III. Biomarker kutatásaink

- **Praeclampsia**
- **Vetélések**
- **Intrauterin magzati sorvadás**

Lendület program



# Preeclampsia

[Articles](#)

THIS ARTICLE IS PART OF THE RESEARCH TOPIC  
Fetal-Maternal Immune Interactions in Pregnancy

## ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Front. Immunol., 08 August 2018 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01661>



Download Article



Export citation

# Integrated Systems Biology Approach Identifies Novel Maternal and Placental Pathways of Preeclampsia

3,057

TOTAL VIEWS



[View Article Impact](#)

 **Nandor Gabor Than**<sup>1,2,3,4,5,6\*</sup>,  **Roberto Romero**<sup>1,2,7,8,9\*</sup>,  **Adi Laurentiu Tarca**<sup>1,2,3,10</sup>,  **Katalin Adrienna Kekesi**<sup>11</sup>,  **Yi Xu**<sup>1,2</sup>,  **Zhonghui Xu**<sup>1,2,12</sup>,  **Kata Juhasz**<sup>4</sup>,  **Gaurav Bhatti**<sup>1,2</sup>,  **Ron Joshua Leavitt**<sup>13</sup>,  **Zsolt Gelencser**<sup>4</sup>,  **Janos Palhalmi**<sup>4</sup>,  **Tzu Hung Chung**<sup>13</sup>,  **Balazs Andras Gyorffy**<sup>11</sup>,  **Laszlo Orosz**<sup>14</sup>,  **Amanda Demeter**<sup>4</sup>,  **Anett Szecsi**<sup>4</sup>,  **Eva Hunyadi-Gulyas**<sup>15</sup>,  **Zsuzsanna Darula**<sup>15</sup>,  **Attila Simor**<sup>11</sup>,  **Katalin Eder**<sup>16</sup>,  **Szilvia Szabo**<sup>4,17</sup>,  **Vanessa Topping**<sup>1,2</sup>,  **Haidy El-Azzamy**<sup>1,2</sup>,  **Christopher LaJeunesse**<sup>1,2</sup>,  **Andrea Balogh**<sup>1,2,4</sup>,  **Gabor Szalai**<sup>1,2,4</sup>,  **Susan Land**<sup>9</sup>,  **Olga Torok**<sup>14</sup>,  **Zhong Dong**<sup>1,2</sup>,  **Ilona Kovalszky**<sup>6</sup>,  **Andras Falus**<sup>16</sup>,  **Hamutal Meiri**<sup>18</sup>,  **Sorin Draghici**<sup>9,19</sup>,  **Sonia S. Hassan**<sup>1,2,3,20</sup>,  **Tinnakorn Chaiworapongsa**<sup>1,2,3</sup>,  **Manuel Krispin**<sup>13</sup>,  **Martin Knöfler**<sup>21</sup>,  **Offer Erez**<sup>1,2,3,22</sup>,  **Graham J. Burton**<sup>23</sup>,  **Chong Jai Kim**<sup>1,2,24,25</sup>,  **Gabor Juhasz**<sup>11</sup> and  **Zoltan Papp**<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup>Perinatology Research Branch, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, United States Department of Health and Human Services, Bethesda, MD, United States

<sup>2</sup>Perinatology Research Branch, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, United States Department of Health and Human Services, Detroit, MI, United States

<sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI, United States

<sup>4</sup>Systems Biology of Reproduction Lendulet Research Group, Institute of Enzymology, Research Centre for Natural Sciences, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary

<sup>5</sup>Maternity Private Department, Kutvolgyi Clinical Block, Semmelweis University, Budapest, Hungary

<sup>6</sup>First Department of Pathology and Experimental Cancer Research, Semmelweis University, Budapest, Hungary

<sup>7</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, United States

<sup>8</sup>Department of Family and Community Pediatrics, Michigan State University, East Lansing, MI, United States



Want to win \$100,000 to host your own conference?

[Suggest a Research Topic](#)

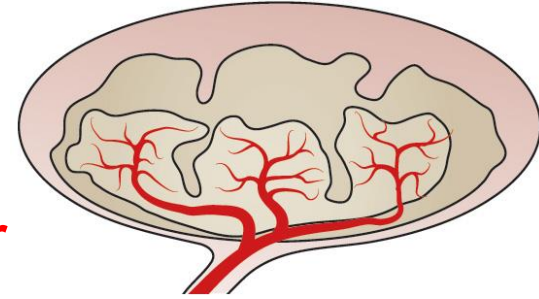
SHARE ON



# Kiváltó okok

- Genetikai háttér
- Immunológiai betegség
- Metabolikus betegség

Trophoblast  
inváziós zavar  
/ trophoblast  
működési zavar



Anti-angiogén és gyulladásoos állapot

Görcsök  
Agyvérzés

Veseelégtelenség

Májelégtelenség

Véralvadási zavarok

Éretlenség  
Alacsony testsúly  
Retardáció

Agyvérzés

Tüdő éretlenség  
Légzési problémák

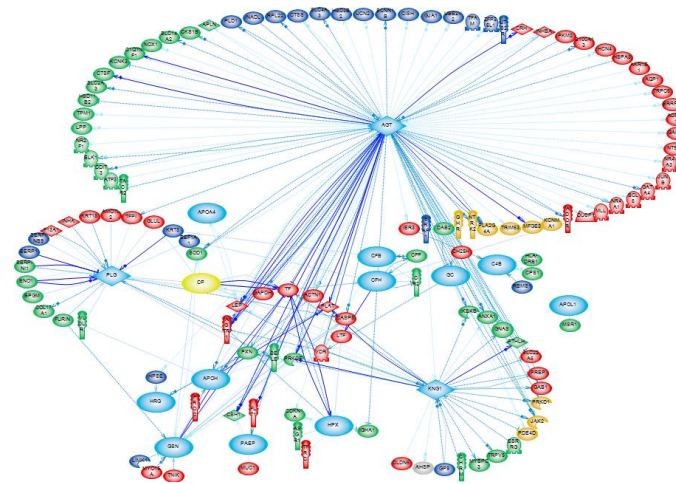
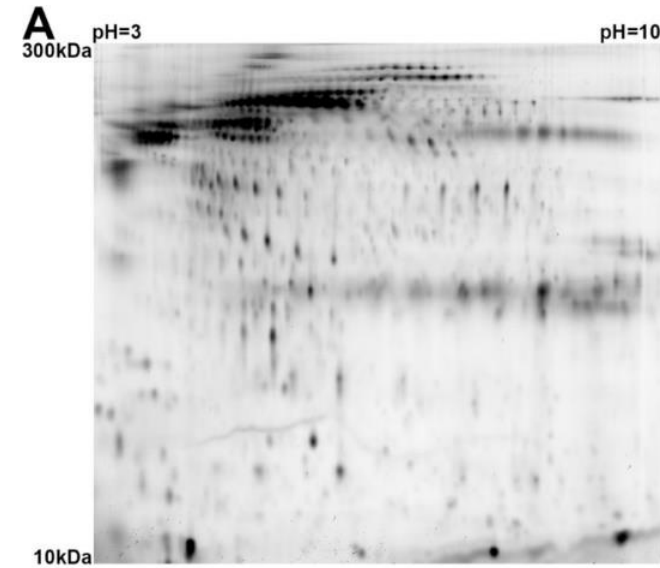
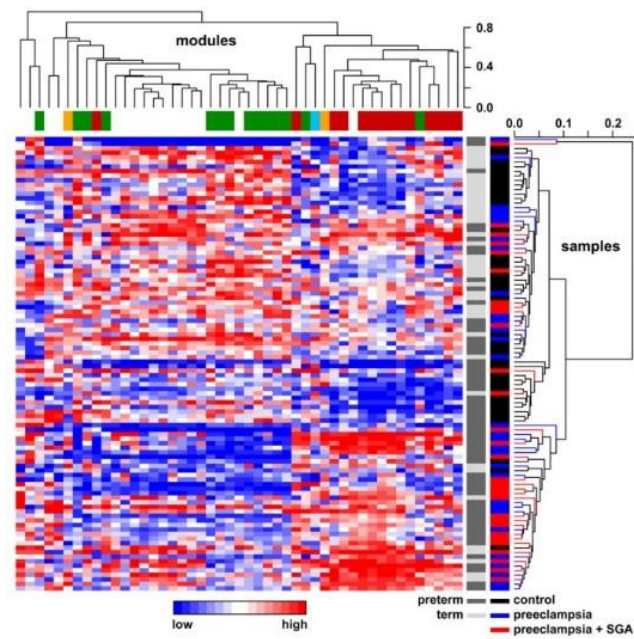
von Dadelszen P et al. Hypertens. Pregnancy, 2003, 22, 143.

ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. 2002. Obstet Gynecol. 2002, 99, 159.

National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 2000, 183, S1



# Rendszerbiológiai workflow

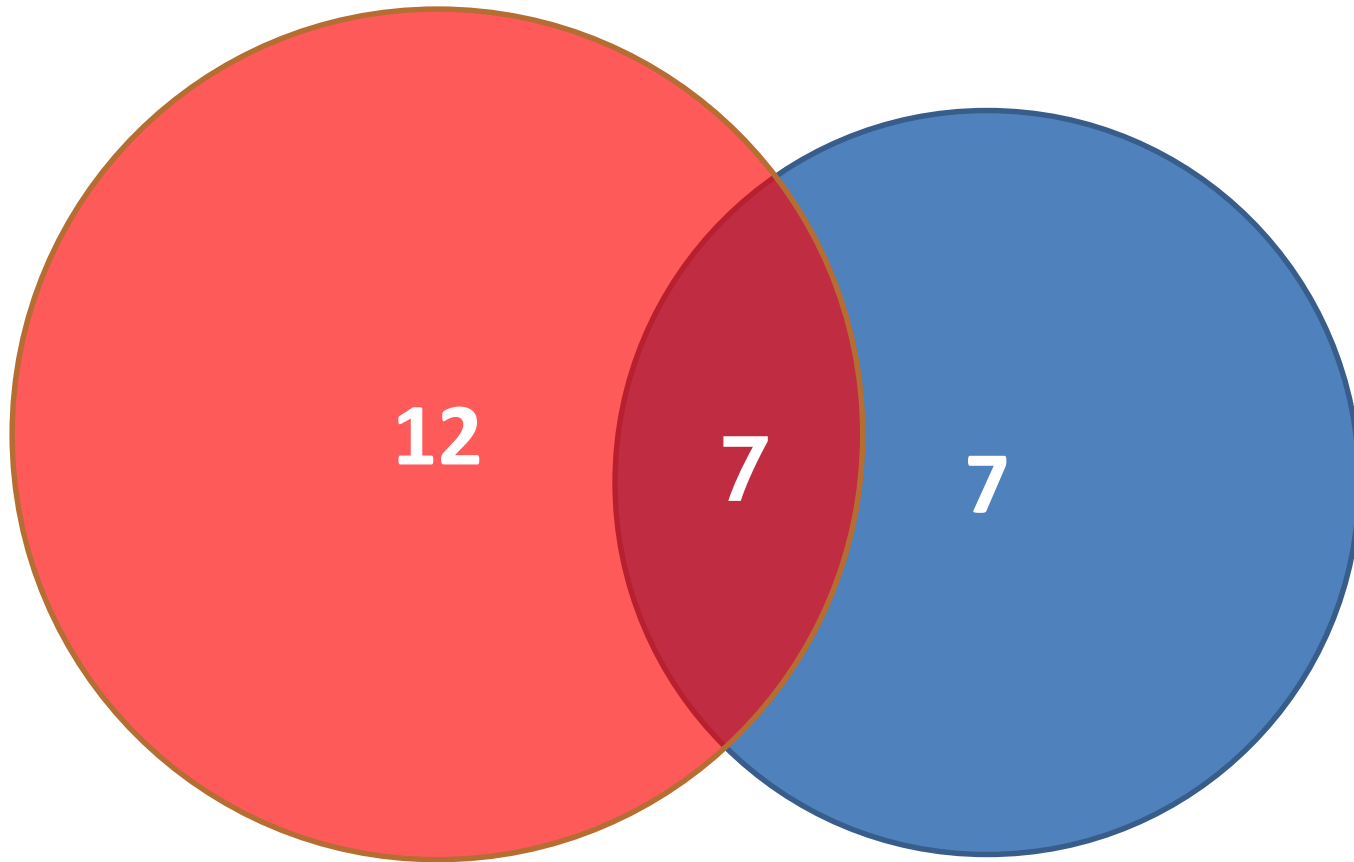


Placenta  
transzkriptomika

Anyai vér  
proteomika

Molekuláris hálózat analízis

# Biomarkerek proteomikai azonosítása anyai vérben

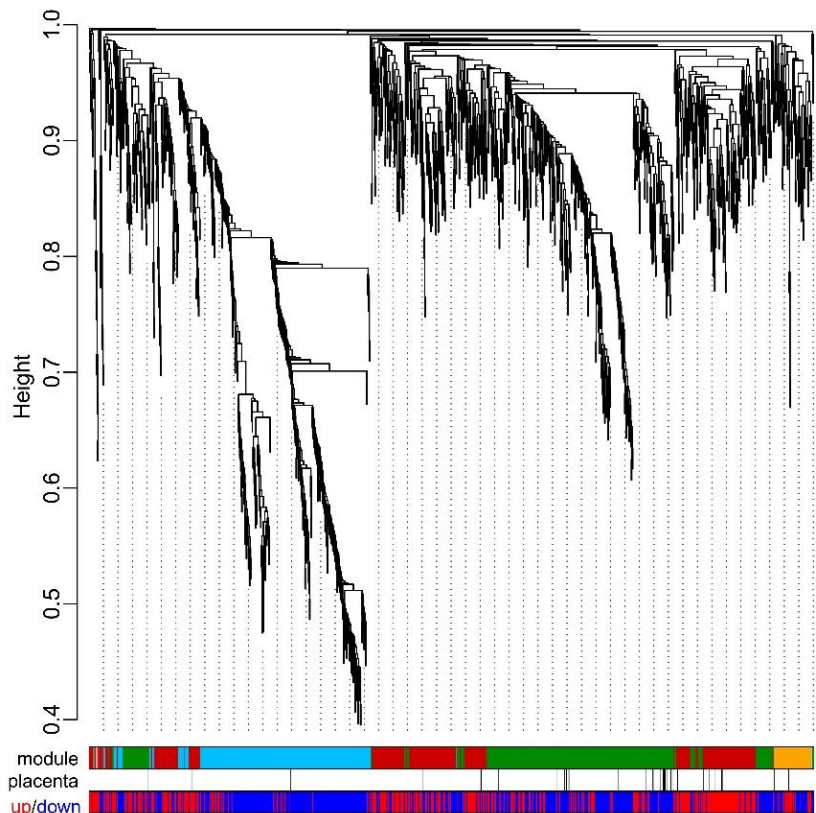


**Korai preeclampsia**

**Késői preeclampsia**

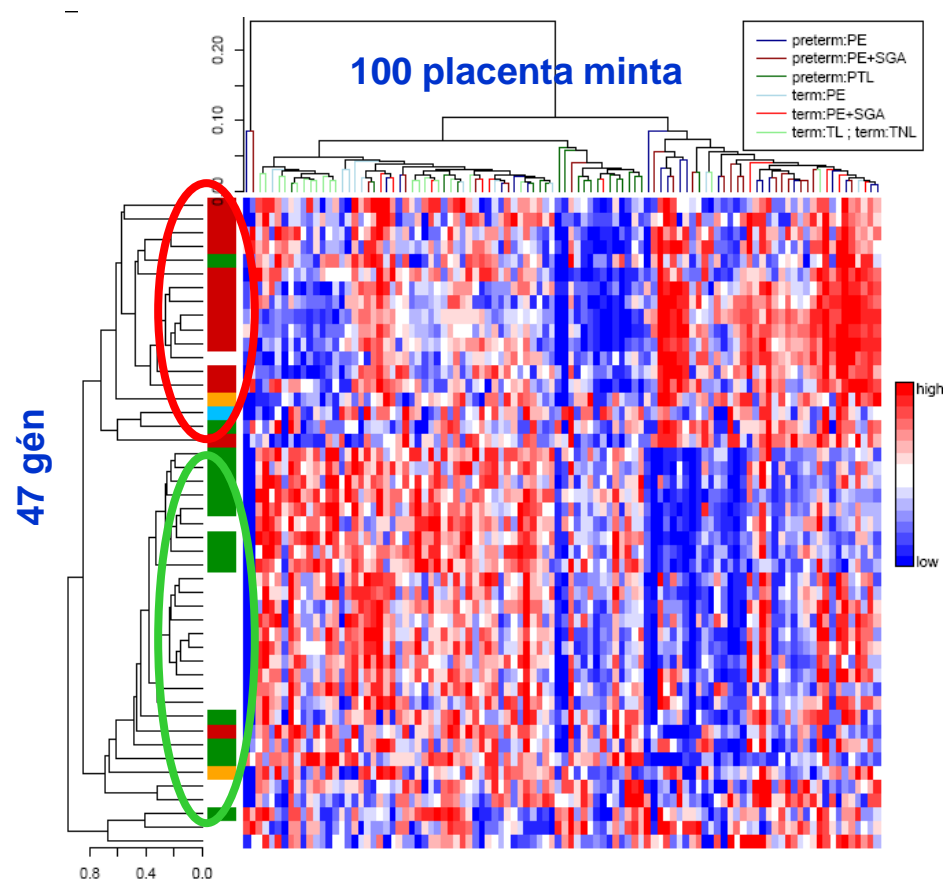
# Betegséggel kapcsolt génmodulok azonosítása placentában

## Weighted gene co-expression network analysis (microarray)



- 1409 differenciáltan expresszált gén
- 4 fő gén modul

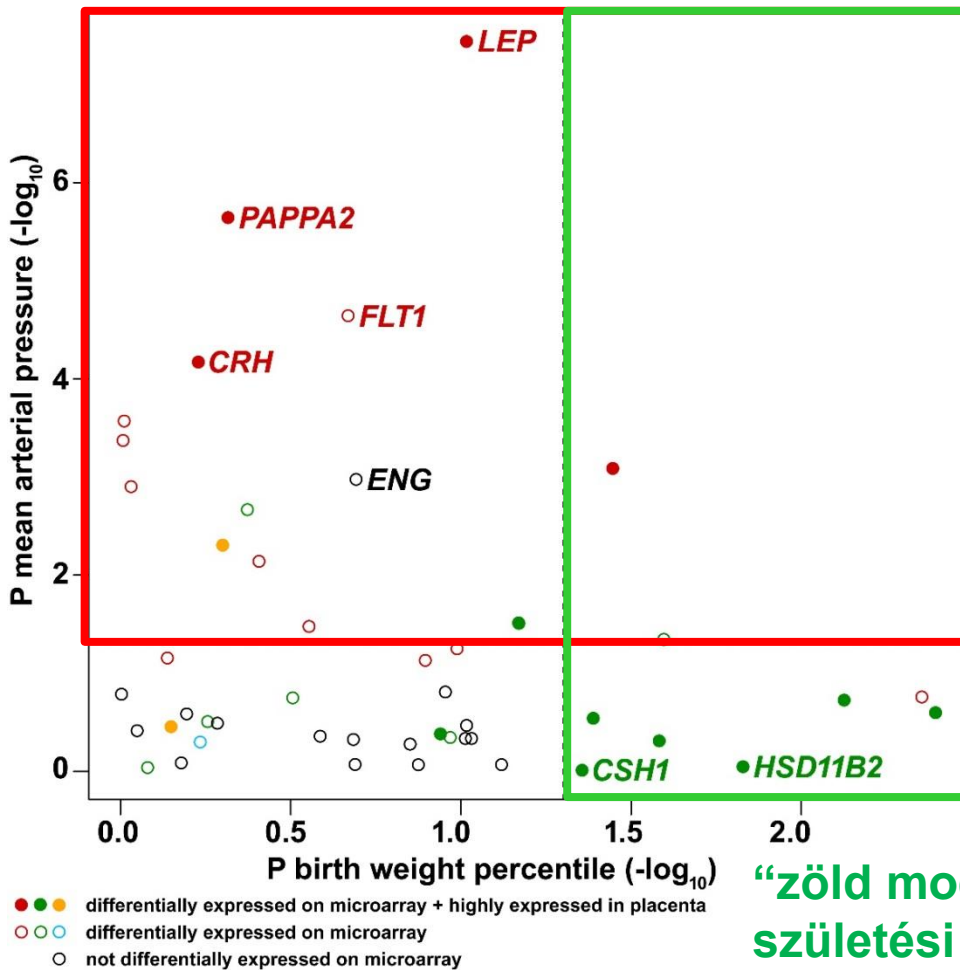
## Unsupervised clustering (qRT-PCR)



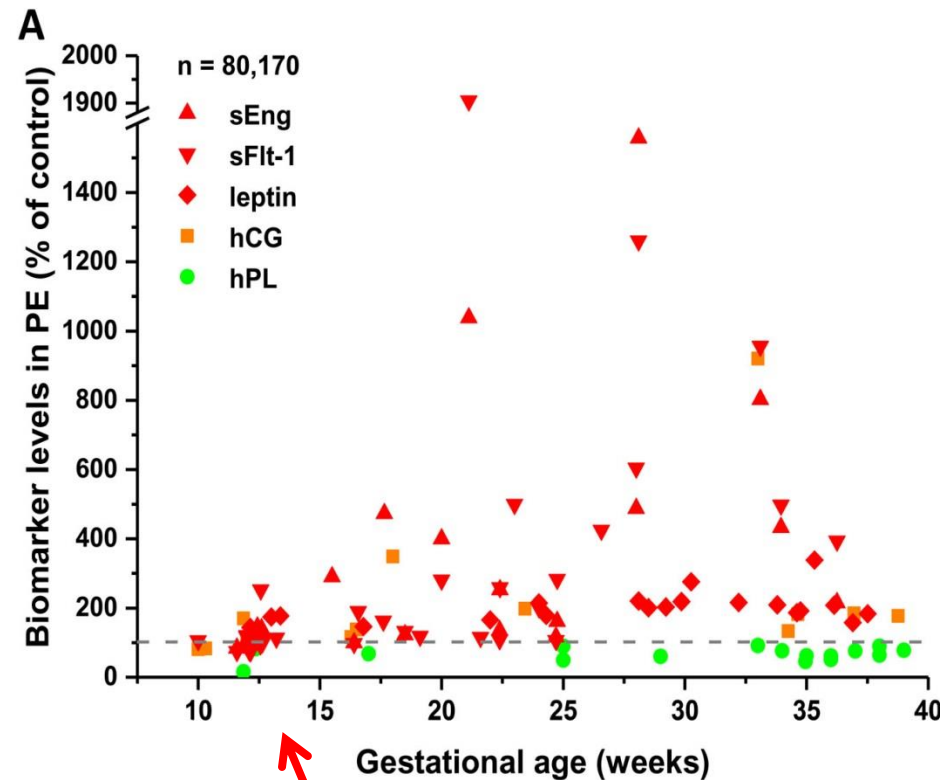
- „piros” és „zöld” génmodulok validálása

# A génmodulok működése már koraterhességben változik

“piros modul”: vérnyomás



Virtuális “liquid biopsy”

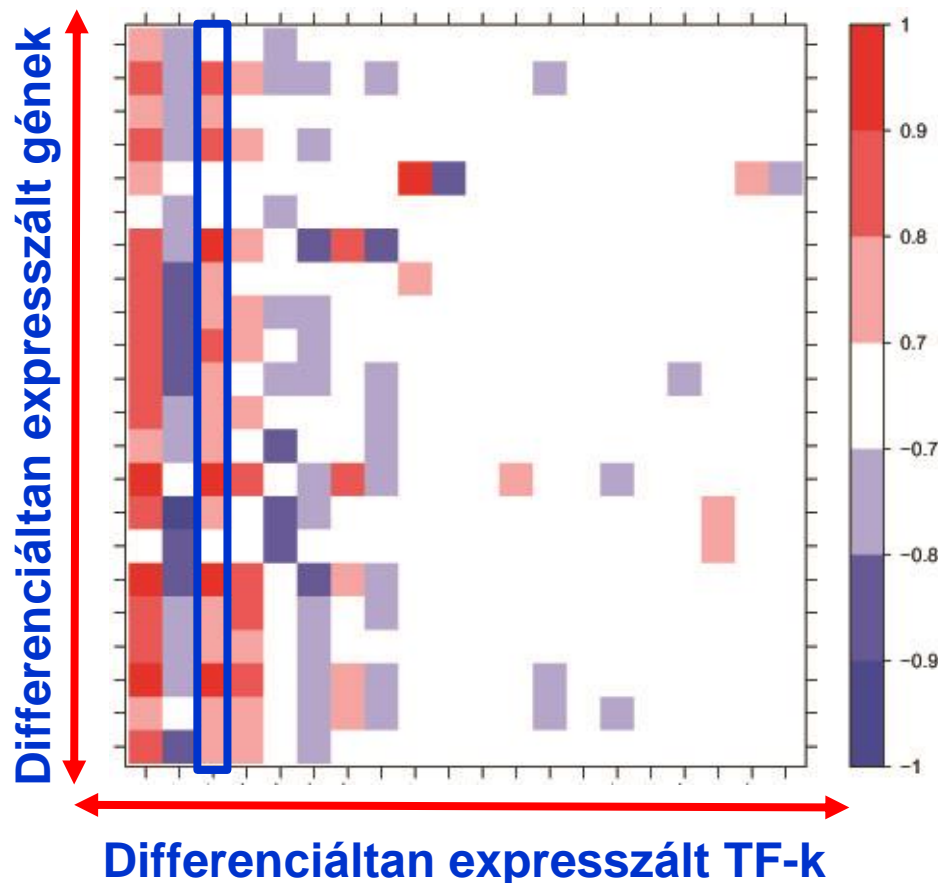


Első trimeszterbeli kórfolyamatok

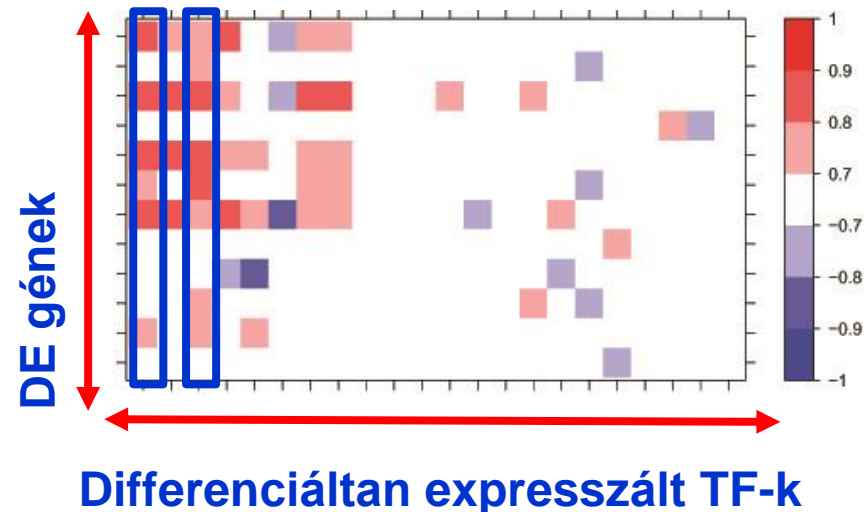
# Hub transzkripciós faktorok befolyásolják a génmodulok működését

“zöld modul”: születési súly

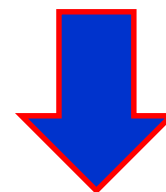
ZNF554



“piros modul”: vérnyomás

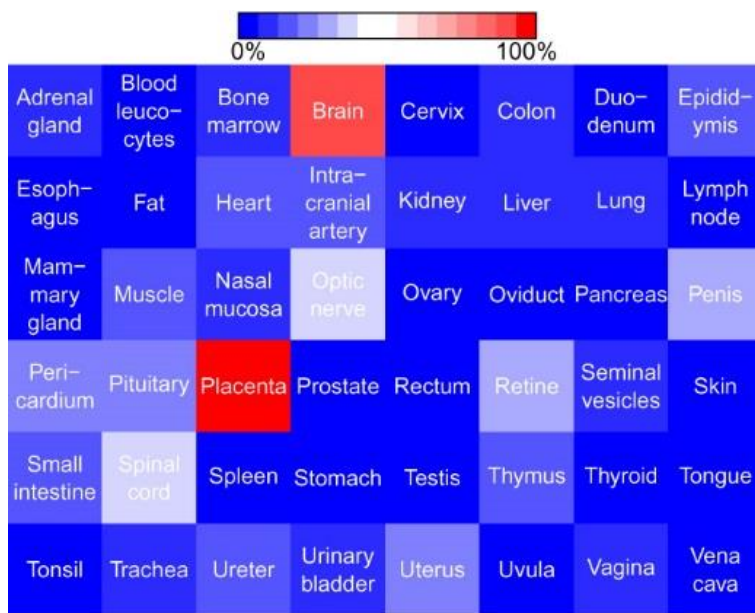


Hub transzkripciós faktorok

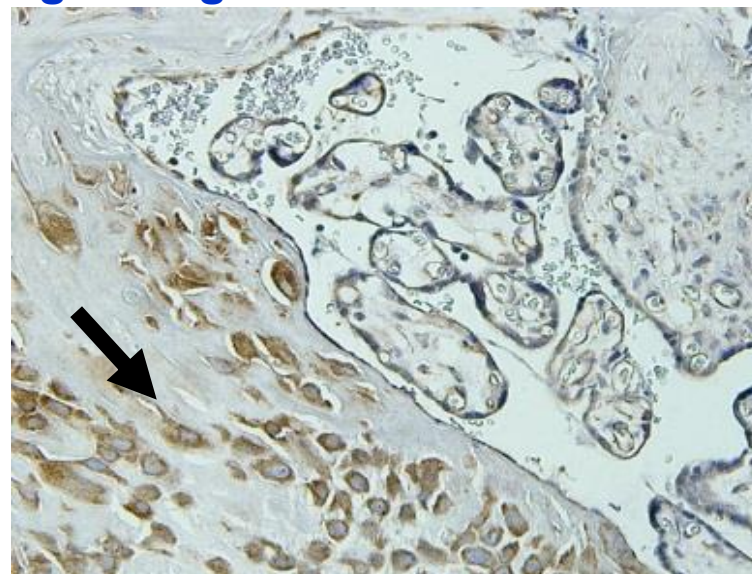


Downstream útvonalak  
*in vitro* modellezése

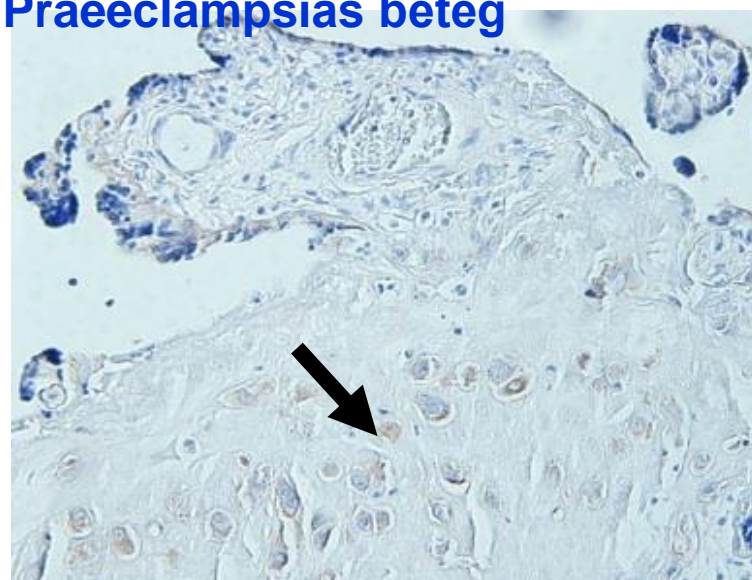
# ZNF554 újonnan leírt trophoblast inváziós útvonalat szabályoz



## Egészséges terhes

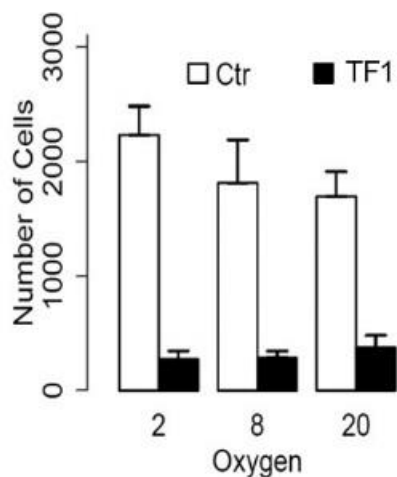
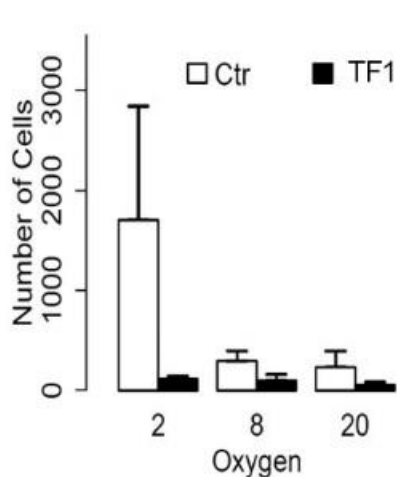


## Praeclampsziás beteg

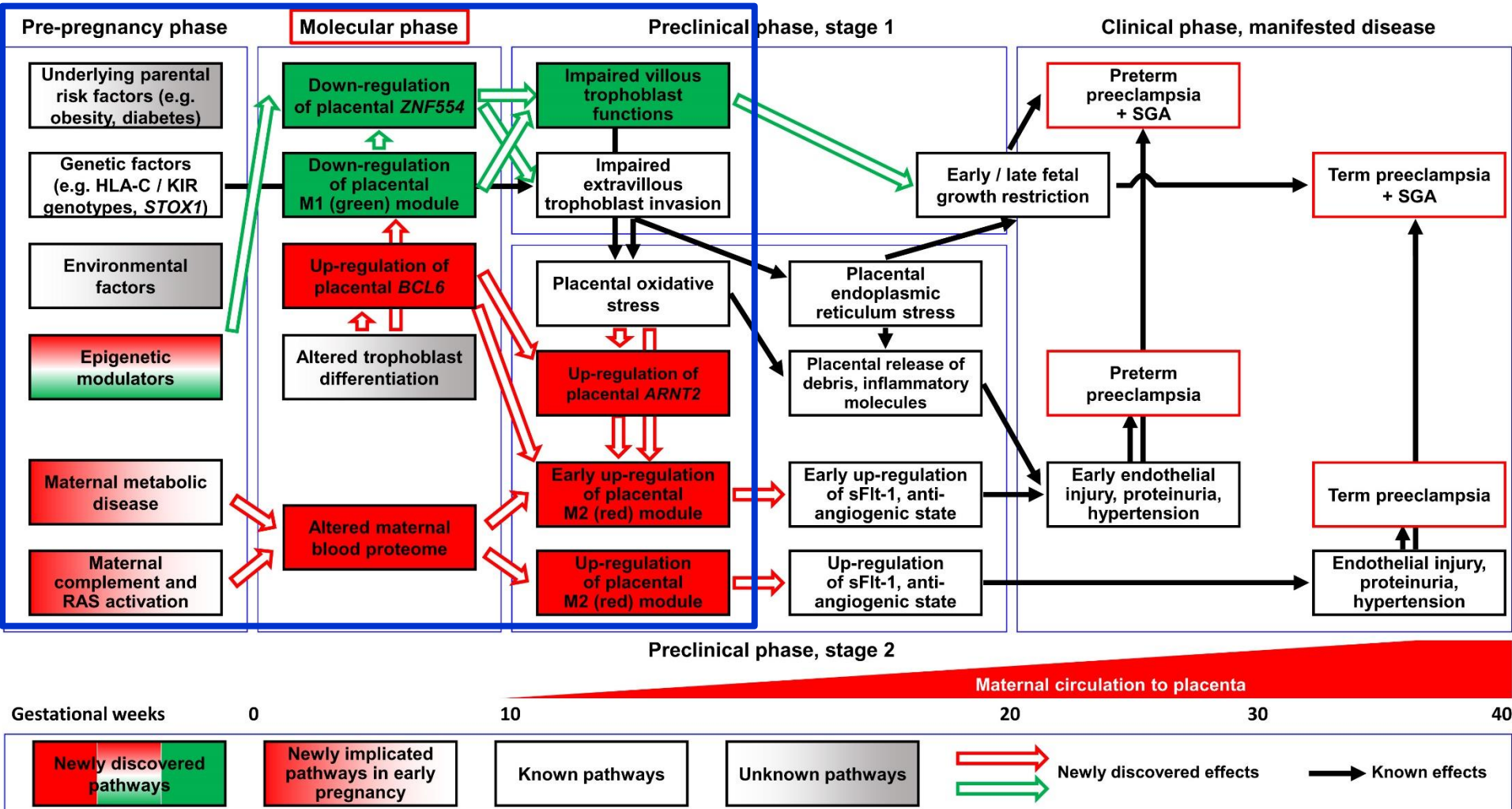


## Inváziós assay

## Migrációs assay



# Preeclampsia patológiás útvonalainak azonosítása



# Köszönetnyilvánítás

## MTA TTK

MTA TTK vezetősége  
Prof. Závodszy Péter  
Prof. Buday László  
Munkacsoport tagjai

## Semmelweis Egyetem

Prof. Matolcsy András  
Prof. Kovalszky Ilona

## ELTE

Prof. Juhász Gábor  
Prof. Matkó János  
Prof. Kacs Kovics Imre  
Dr. Kékesi Katalin

## Maternity Klinika

Prof. Papp Zoltán  
Dr. Hupuczki Petronella

## Debreceni Egyetem

Prof. Török Olga  
Dr. Orosz László

## Győri Petz Aladár Kórház

Dr. Nagy Sándor

## National Institutes of Health - Wayne State University

Prof. Roberto Romero  
Prof. Offer Erez  
Dr. Adi L. Tarca  
Dr. Yi Xu

## Zymo Research Corporation

Dr. Larry Jia

## Kiemelt támogatók:



Lendület program



## Együttműködő partnerek:





**Köszönöm a figyelmet!**

